



(43) 國際公開日
2004 年 12 月 29 日 (29.12.2004)

PCT

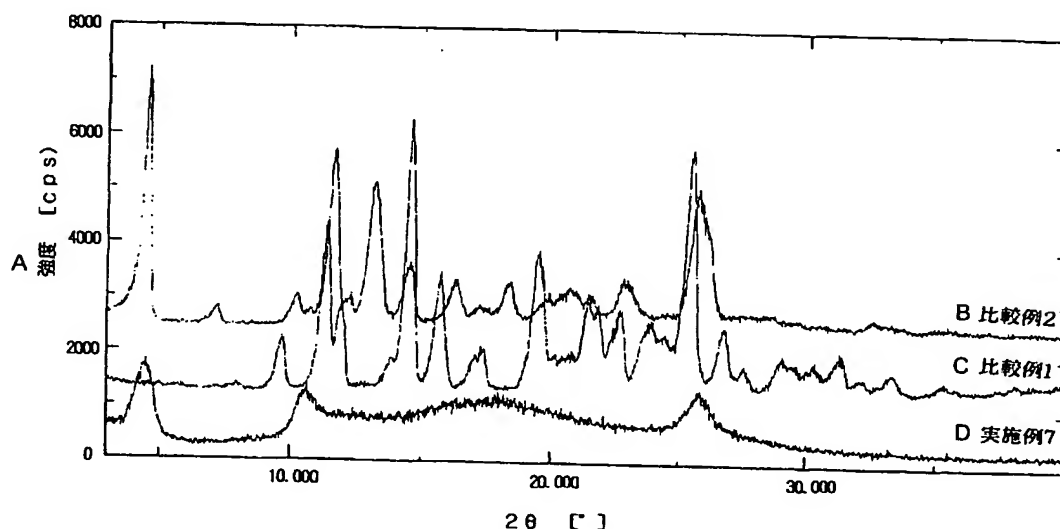
(10) 国際公開番号
WO 2004/113451 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C08L 101/14, C08K 5/34, C08L 1/08, C07D 487/04, A61K 31/5517, 47/38, 47/48, A61P 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008727
- (22) 国際出願日: 2004 年 6 月 21 日 (21.06.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-175646 2003 年 6 月 20 日 (20.06.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒1048002 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石倉 豊昭

(ISHIKURA, Toyoaki) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP). 宇田川 周子 (UDAGAWA, Chikako) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP). 三坂 正人 (MISAKA, Masato) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP). 末棟 健志 (SUEMUNE, Kenji) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP). 北原 進一 (KITAHARA, Shinichi) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP). 小野 清子 (ONO, Kiyoko) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP). 小柳 晶裕 (KOYANAGI, Akihiro) [JP/JP]; 〒2228567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所内 Kanagawa (JP).

(54) Title: PRODUCT OF COPRECIPITATION OF SPARINGLY SOLUBLE SUBSTANCE AND WATER-SOLUBLE POLYMER AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 難溶性物質と水溶性高分子との共沈物およびその製造方法



A...INTENSITY

B...COMPARATIVE EXAMPLE 2

C...COMPARATIVE EXAMPLE 1

D...EXAMPLE 7

(S7) Abstract: A product of the coprecipitation of 2-(1-isopropoxycarbonyloxy-2-methylpropyl)-7,8-dimethoxy-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzoazepine and a water-soluble polymer. The coprecipitation product is excellent in solubility and absorbability.

(S7) 要約: 本発明は、溶解性および吸収性に優れた2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンと水溶性高分子との、共沈物を提供するものである。

WO 2004/113451 A1



岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 開発技術研究所
内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒
1000005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富士
ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

難溶性物質と水溶性高分子との共沈物およびその製造方法

発明の背景

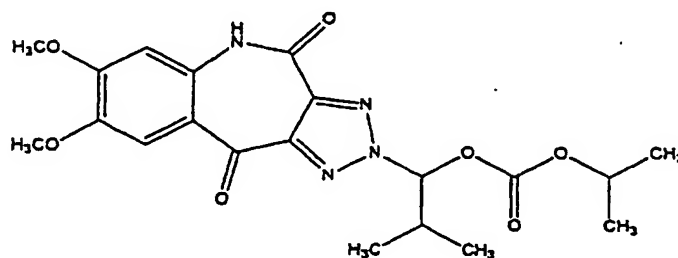
[0001] 技術分野

本発明は、溶解性および吸収性に優れた、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンと水溶性高分子化合物との共沈物およびその製造方法に関する。

[0002] 背景技術

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(以下、本明細書において「化合物A」という)は、下記の化学構造を示す化合物であり、経口投与後に肥満細胞の膜安定化作用とアレルギー性炎症に対する抑制作用を発揮することから、各種の経口抗アレルギー剤として臨床での利用が期待されている(WO99/16770号公報、特許第3188482号公報、米国特許第6372735号公報)。しかしながら、化合物Aは難溶性であるため、そのままの形態で製剤に供しても消化管内でほとんど溶解せず、その結果生体内に吸収されにくい。一般的に、吸収性の低い化合物は、吸収のバラつきが大きくなることから、その有効性の発現に関して再現性が得られにくく、临床上大きな問題となる可能性がある。従って、経口製剤を設計・製造するうえで、化合物Aの溶解性および吸収性の改善が望まれる。

[0003] [化1]



[0004] 本発明者らは、化合物Aの溶解性および吸収性を改善させる目的で、これまでに

種々の方法を試みた。化合物Aは、製剤学的に許容されるpH範囲にて解離またはプロトン化する官能基をその構造中に有していないため、酸または塩基性の添加物を用いて化合物Aを溶解させることは困難であった。また、シクロデキストリン類などの包接化合物や各種界面活性剤、高分子化合物などを添加しても、化合物Aを実質的に可溶化することは困難であった。さらに、化合物Aは、グリセリンやプロピレングリコール、マクロゴール400などにも、製剤学的に利用できる程度には溶解しなかった。また、微粉碎による易吸収性薬物を開示している文献(特開昭62-185013号公報)に記載の内容に準拠して得られた化合物Aを微粉碎し、イヌなどの実験動物に経口投与したが、製剤として期待し得るほどの吸収率の改善は認められなかった。また、化合物Aにエクストルーダー処理(WO94/08568号公報、中道孝一ら、「薬剤学」、1996年、56巻、15-22頁)を施したが、溶解性の低い結晶として分散するかまたは分解物を生じる結果となった。

- [0005] 溶解性に優れた固体状態として、非晶質が知られている。非晶質とは、「原子(または分子)が規則正しい空間的配置をもつ結晶をつくらずに集合した固体状態(「岩波理化学事典」、第4版、岩波書店、1993年、1034頁)」であり、粉末X線回折図において「非晶質の回折図形はブロードなピーク(ハロー)となる(新開一朗 監修、「医薬品の多形現象と晶析の科学」、技術情報協会、2001年、75頁)」と定義されている。
- [0006] Yu L、「Advanced Drug Delivery Reviews」、(英)、2001年、48巻、27-42頁には、非晶質についての種々の製法が開示されている。また、WO99/34832号公報には、異なるpH条件下における溶解度差を利用して、急速析出させる非晶質の製法が開示されている。本発明者らは、化合物Aについて上記引用文献に記載の方法を種々検討したが、その多くは溶解性の低い化合物Aの結晶が得られるのみだった。例えば、非溶媒添加による急速晶析(rapid precipitation by antisolvent addition)につき検討した場合、得られた析出物は溶解性の低い結晶であった。
- [0007] また、共沈物(coprecipitate)とすることにより、難溶性物質を可溶化する方法が知られている。種々の文献において様々な共沈物が開示されている。例えば、「岩波理化学事典」、第4版、岩波書店、1993年、310頁には、共沈(coprecipitation)とは、「化学的性質のいくぶん似た溶質が共存する溶液から、ある物質を沈殿させるときに、単

独にあれば沈殿しないはずのほかの物質が同時に主沈殿と共に沈殿する現象。」と記載されている。また、「廣川 薬科学大事典」、廣川書店、1983年、331頁には、共沈物とは、「あるイオンに沈殿剤を加えて沈殿が生成するときに、単独で存在するときは沈殿しないはずの別のイオンが共存して一緒に沈殿すること。」と記載され、さらに、「二つ以上の物質を含む溶液からpH、非溶媒添加、溶媒留去などの変化により、二つ以上の物質が同時に析出沈殿したもの。ポビドンなどの高分子と薬物の組合せにつき非晶化、溶解速度の増加などが検討されている。」との記載もされている。

- [0008] さらに具体的には、sulfathiazole—polyvinylpyrrolidoneの共沈物 (Simonelli A.P.ら、「Journal of Pharmaceutical Sciences」、(米)、1969年、58巻、538-549頁)をはじめ、多くの共沈物に関する報告がなされている。共沈物を得る方法としては、例えば、熱可塑性高分子化合物と薬物とを加熱溶融して得る方法(溶融法)、高分子化合物と薬物とを有機溶媒に溶解させ当該有機溶媒を減圧留去する方法(溶媒留去法)などが挙げられる。そして、このような方法に使用される高分子化合物の量は、一般的には、薬物に対して重量比で3〜10倍とされる。本発明者らは、これらの方法を化合物Aの結晶性物質について試みた。しかしながら、熱可塑性高分子化合物として、例えばマクロゴール6000と混合して加熱溶融しても、化合物Aは溶解しなかった。また、高分子化合物と化合物Aの結晶性物質とを有機溶媒に溶解させて、その有機溶媒を減圧留去したが、濃縮の過程において化合物Aが溶解性の低い結晶として先に析出した。

発明の概要

- [0009] 本発明者らは、今般、溶解性および吸収性に優れた、化合物Aと水溶性高分子との共沈物を得ることに成功した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

従って、本発明によれば、溶解性および吸収性に優れた、化合物Aと水溶性高分子との共沈物が提供される。

- [0010] 本発明によれば、化合物Aについて、水に対する顕著に優れた溶解性を示すことができる。また、本発明によれば、化合物Aについて、顕著に優れた生物学的利用能を達成することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]は、実施例7にて得られた共沈物並びに参考例1および2の結晶性化合物Aの溶解性(試験液:水)を示す図である。

[図2]は、実施例7で得られた共沈物の熱分析(DSC)を示す図である。

[図3]は、参考例1の化合物Aの結晶性物質の熱分析(DSC)を示す図である。

[図4]は、参考例2の化合物Aの結晶性物質の熱分析(DSC)を示す図である。

[図5]は、実施例7にて得られた共沈物並びに参考例1および2の化合物Aの結晶性物質の粉末X線回折図である。

[図6]は、実施例7にて得られた共沈物および参考例1の化合物Aの結晶性物質をそれぞれ1%メチルセルロースに懸濁させてカニクイザルに経口投与した後の、血漿中化合物B濃度推移を示す図である。

発明の具体的説明

[0012] 本発明による共沈物は、粉末X線回折パターンにおいて、回折角(2θ):4.6、10.5および26.0°付近に幅の広いピークを示すものである。これらの回折ピークは、本発明による共沈物に固有のものである。さらに、本発明による共沈物は、示差走査熱量計による熱分析において、120〜180℃の範囲において幅の広い発熱ピークを示し、220〜230℃の範囲において鋭い吸熱ピークを示す。このような物理化学的性質を示すような化合物Aの共沈物は、本発明者らが知る限りでは、これまで知られておらず、化合物Aの新規な共沈物といえる。そして、本発明による共沈物は、37℃の水において、化合物Aの濃度として14〜20 $\mu\text{g/mL}$ の溶解度を示すものである。

[0013] 本発明に用いる水溶性高分子としては、例えば、セルロース系水溶性高分子が挙げられ、さらに具体的には、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロース等を挙げることができるが、好ましくはメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースとされる。従って、本発明の好ましい態様によれば、水溶性高分子は、セルロース系水溶性高分子とされる。

[0014] 本発明による共沈物にあつては、化合物Aと水溶性高分子との混合比率は、重量比として、好ましくは1:0.05〜1:1の範囲とされ、より好ましくは1:0.1〜1:0.5の範囲とされる。このような混合比率にて本発明による共沈物を製造する場合、水溶性

高分子の有する粘性が共沈物の製造に支障をきたすことがなく、さらに、本発明による共沈物を内服固形製剤とした場合には、好適な崩壊性や溶出性を保持することができる。

- [0015] また、本発明による共沈物はアレルギー疾患の予防または治療に用いることが出来る。アレルギー疾患としては、例えば気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などが挙げられる。従って、本発明による別の態様によれば、医薬原末として用いられる。また、本発明の別の態様によれば、本発明による共沈物を含んでなる、抗アレルギー薬が提供される。また、本発明の別の態様によれば、本発明による共沈物を含んでなる組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。
- [0016] 本発明の共沈物または本発明の組成物を経口投与する場合には、公知の薬学的に許容される賦形剤(例えば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、リン酸カルシウム等)、結合剤(例えばデンプン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等)、崩壊剤(カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)などを用いることにより、医療に通常供される錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤や、常法によるシロップを含む各種液剤の形態に処方できる。さらに、これらの各種製剤は、長時間にわたって作用が持続する徐放性製剤とすることもできる。従って、本発明の別の態様によれば、本発明による共沈物と、医薬上許容される担体とを含んでなる、経口投与用医薬組成物が提供される。
- [0017] また、以上から明らかなように、本発明による別の態様によれば、医薬組成物の製造のための、本発明による共沈物の使用が提供される。また、本発明による別の態様によれば、抗アレルギー薬の製造のための、本発明による共沈物の使用が提供される。また、本発明の別の態様によれば、本発明による共沈物をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法が提供される。
- [0018] 本発明による共沈物の製造にあつては、通常、化合物Aは、結晶性物質として用いる。例えば、化合物Aを、塩化メチレンに、15〜30℃の温度下溶解する。この溶液に、メタノールを加えて再結晶することにより、本発明による化合物Aの結晶性物質を得

ることができる。

[0019] また、別の方法によれば、化合物Aを、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルアセトアミド、およびN-メチル-2-ピロリドンから選択される少なくとも一つの有機溶媒に、20-90℃の温度下溶解する。この溶液を、所望により濾過した後、攪拌下、0-30℃の水に滴下し、析出する沈殿物を濾取する。この沈殿物を所望により水にて洗浄した後、減圧乾燥することにより、本発明による化合物Aの結晶性物質を得ることができる。

[0020] 本発明の好ましい態様によれば、本発明による共沈物は、以下の方法により製造することができる。本発明による製造方法にあつては、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液と、水を主成分とする液媒体とを用意する。次に、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液および水を主成分とする液媒体の少なくとも一方には、化合物Aと共沈物とされる水溶性高分子を溶解させる。そして、好ましくは、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液および水を主成分とする液媒体は、いずれも水溶性高分子を含んでなるものとされる。そして、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液と、水を主成分とする液媒体とを混合して混合液とし、この混合液中に共沈物を生成させ、生成した共沈物を濾過、遠心分離など常法に従って単離する。従って、本発明の別の態様によれば、本発明による共沈物の製造方法が提供され、この方法は、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液と、水を主成分とする液媒体とを混合して混合液とし、混合液中に共沈物を生じさせ、混合液から共沈物を単離することを含んでなり、ここで、水溶性有機溶媒溶液および／または液媒体が水溶性高分子を含んでなるものである。以下、この方法を「バッチ法」という。

[0021] このバッチ法に用いられる水性有機溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、または、N-メチル-2-ピロリドンなどが挙げられる。従って、本発明の好ましい態様によれば、水性有機溶媒は、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、または、N-メチル-2-ピロリドンとされる。

[0022] 水溶性有機溶媒溶液における化合物Aの濃度は、好ましくは10-30w/v%とされ、より好ましくは15-20w/v%とされる。

- [0023] 水溶性有機溶媒溶液が水溶性高分子を含んでなる場合、水溶性有機溶媒溶液における水溶性高分子の濃度は、好ましくは0〜45w/v%とされ、より好ましくは10〜40w/v%とされる。
- [0024] さらに、水溶性有機溶媒溶液が水溶性高分子を含んでなる場合、前記水溶性有機溶媒溶液における化合物Aと水溶性高分子との配合比率は、重量比として、好ましくは1:0.05〜1:1の範囲とされ、より好ましくは1:0.1〜1:1の範囲とされる。
- [0025] 水溶性有機溶媒溶液の温度は、化合物Aおよび水溶性高分子を溶解させる際、さらには、水を主成分とする液媒体と混合する際、特に限定されるものではないが、好ましくは、20℃以上とされ、より好ましくは60℃以上とされる。
- [0026] 水を主成分とする液媒体は、上記混合溶液が水溶性高分子を含んでなる場合、水のみとすることも可能であるが、好ましくは、水溶性高分子を含んでなる水溶液とされる。
- [0027] また、水を主成分とする液媒体が水溶性高分子を含んでなる場合、水溶性高分子の濃度は、好ましくは7w/v%未満とされ、より好ましくは0.05〜5w/v%とされる。
- [0028] また、水を主成分とする液媒体は、水溶性有機溶媒溶液と混合する際、共沈物の析出効率を高めること、また、得られる共沈物の品質を一定に保つことなどを目的として、冷却して用いることが好ましく、その温度は特に限定されないが、好ましくは15℃以下とされる。
- [0029] 本発明による製造方法にあつては、水溶性有機溶媒溶液と水を主成分とする液媒体の混合比率は、特に限定されないが、水溶性有機溶媒溶液の容量を1とした場合、水を主成分とする液媒体の容量は、好ましくは3〜100とされ、より好ましくは5〜20の範囲とされる。
- [0030] 本発明による製造方法にあつては、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液の全量に対して、水を主成分とする液媒体を順次加えてもよく、またその逆に、水を主成分とする液媒体の全量に対して、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液を順次加えてもよい。また、混合の際、攪拌下されることが好ましく、攪拌速度は、特に限定されないが、好ましくは50〜300rpmとされる。
- [0031] また、本発明による共沈物は以下の方法によっても製造することができる。この方法に

よれば、上記と同様の組成にて、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液および水を主成分とする液媒体を用意する。次に、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液を、水を主成分とする液媒体がその内部に送液されている管中に注入する。注入後、前記水溶性有機溶媒溶液と前記液媒体とは、管中にて一定速度で流れる混合液となる。この混合液中において本発明による共沈物は生成する。そして、管から排出される混合液から、本発明による共沈物を、濾過、遠心分離などの常法により単離することができる。以下、この方法を「インライン法」という。

[0032] インライン法をより具体的に述べれば、以下の通りである。水を主成分とする液媒体を60〜3600mL/minにて第一の管(内径2.5〜100mm)内に送液する。次に、化合物Aを含んでなる水性有機溶媒溶液を用意し、6〜360mL/minにて第二の管(内径0.25〜10mm)内に送液する。そして、第一の管に第二の管が接続された注入部において、上記水性有機溶媒溶液を、水を主成分とする液媒体の流束中に注入し、60〜3600mL/minにて流れる混合液とし、この混合液中に共沈物を生じさせる。そして、この混合液は、第一の管の末端において排出される。ここで、前記注入部から混合液の排出部分までの第一の管の長さは、好ましくは5〜50mとされる。そして、排出される混合液を濾過、遠心分離等にて処理し、本発明による共沈物を得ることができる。

[0033] インライン法は、化合物Aを含んでなる水溶性有機溶媒溶液と、水を主成分とする液媒体とを常に一定条件の下で接触させ、均質な共沈物を連続的かつ効率的に製造することができる点で有利である。さらに、インライン法によれば、攪拌等の機械的粉碎による共沈物の微粉化を防止することができ、後続の濾取工程等が容易となるとの利点も有する。

[0034] バッチ法またはインライン法により得られる共沈物には、水溶性有機溶媒が残留しているため、これをある程度除去したうえで乾燥工程に移行することが好ましい。水溶性有機溶媒を除去する方法としては、濾取した共沈物を新たに水溶性高分子化合物水溶液または水に分散させ、再度濾取することを必要に応じて繰り返す方法や、特にインライン法においては、共沈物を含む懸濁液を遠心型固液分離機に直接に導入し、新たな水を主成分とする液媒体を導入することにより、水溶性有機溶媒を除

去する方法も実施可能である。ここで、水を主成分とする液媒体の組成は、好ましくは、本発明の製造工程において用いる水を主成分とする液媒体と同様とされる。得られた脱水ケーキを、減圧乾燥、凍結乾燥などの常法により乾燥させることにより、本発明による共沈物が得られる。

実施例

[0035] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、本発明による共沈物における化合物Aおよび水溶性高分子化合物の組成を、化合物Aの含量(質量百分率%)にて表記する。また、溶解度とは、各実施例で得られた本発明による共沈物または参考例における化合物Aの結晶性物質を水(37℃)に懸濁させた場合の化合物Aの濃度を表す。化合物Aの濃度($\mu\text{g/mL}$)は、試験例1に記載の方法における30分時点の化合物Aの濃度($\mu\text{g/mL}$)にて表記する。

[0036] 参考例1

WO99/16770号公報の実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末を、塩化メチレンに溶解させた後、メタノールを用いて再結晶させることにより化合物Aの結晶性物質を得た。粉末X線回折測定にて特徴的な回折ピークを示し、また、溶解度は $0.8\mu\text{g/mL}$ であった。

[0037] 参考例2

参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(0.9g)を、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という)5.1mL中に溶解させた溶液を用意した。この溶液を攪拌しながら水(180mL)中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を水(90mL)中に分散させ、再度濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、化合物Aの結晶性物質(0.66g、溶解度: $2.4\mu\text{g/mL}$)を得た。

[0038] 実施例1

参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(9.0g)およびメチルセルロース(メロローズSM15、信越化学製、1.8g)を、DMSO 51mL中に溶解させた溶液を用意した。この溶液を、攪拌下、0.5%メチルセルロース水溶液(300mL)中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を、0.5%メチルセルロース水溶液(10

0mL)中に分散させ、再度濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器(バーチス製、C-12-3-ST型)にて乾燥させ、メチルセルロースと化合物Aとの共沈物(6.0g、含量:81.9%、溶解度:16.8 μ g/mL)を得た。

[0039] 実施例2

参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(900mg)および180mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5R、信越化学製、以下「HPMC」という)を、8.6mLのN,N-ジメチルホルムアミド(以下「DMF」という)中に溶解させた溶液を用意した。この溶液を、攪拌下、0.5%HPMC水溶液(270mL)中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を、再度0.5%HPMC水溶液(100 mL)中に分散させ、濾取した。得られた濾取物を、棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、HPMCと化合物Aとの共沈物(720mg、含量:80.2%、溶解度:15.8 μ g/mL)を得た。

[0040] 実施例3

参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(900mg)を、DMF(8.6mL)中に溶解させた溶液を用意した。この溶液を、攪拌下、0.5%HPMC水溶液(270mL)中に滴下し、得られた共沈物を濾取した。得られた濾取物を、再度0.5%HPMC水溶液(270mL)中に分散させ、濾取した。得られた濾取物を、棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、HPMCと化合物Aとの共沈物(600mg、含量:82.9%、溶解度:16.6 μ g/mL)を得た。

[0041] 実施例4

参考例1で得られた化合物Aの結晶性物質(30.0g)およびHPMC(6.0g)をDMSO(170mL)中に溶解させた溶液を用意した。この溶液を、攪拌下、0.5%HPMC水溶液(1000mL)中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を、再度0.5%HPMC水溶液(300mL)中に分散させ、濾取した。得られた濾取物を、棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、HPMCと化合物Aとの共沈物(20g、含量:81.6%、溶解度:15.8 μ g/mL)を得た。

[0042] 実施例5

参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(0.9g)およびHPMC(0.18g)をDMSO(5.1mL)中に溶解させた溶液を用意した。この溶液を、攪拌下、水(180 mL)

中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を、水(90mL)中に再度分散させ、濾取した。得られた濾取物を、棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、HPMCと化合物Aとの共沈物(0.72g、含量:89.1%、溶解度:16.2 μ g/mL)を得た。

[0043] 実施例6

参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(0.9g)をDMSO(5.1mL)中に溶解させた溶液を用意した。この溶液を、攪拌下、0.5%HPMC水溶液(180mL)中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を、再度0.5%HPMC水溶液(90mL)中に分散させ、濾取した。得られた濾取物を、棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、HPMCと化合物Aとの共沈物(0.63g、含量:86.2%、溶解度:16.3 μ g/mL)を得た。

[0044] 実施例7

0.5%HPMC水溶液を1,800mL/minにて第一の管(内径8mm、シリコンゴム製、30m)内に送液した。次に、参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(150g)およびHPMC(30g)をDMSO(840mL)中に溶解させたDMSO溶液を用意し、このDMSO溶液を、60mL/minにて第二の管(内径2.5mm、ステンレス製)内に送液した。そして、第一の管に第二の管が接続された注入部において、DMSO溶液を、0.5%HPMC水溶液の流束中に注入し、1,800mL/minにて流れる混合液とした。次に、第一の管の末端において、排出される混合液を篩過器(日本薬局方100号篩)を用いて濾過した。得られた濾取物を0.5%HPMC水溶液(4,000mL)中に分散させ、篩過器にて再度濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、HPMCと化合物Aとの共沈物(112g、含量:84.9%、溶解度:15.7 μ g/mL)を得た。

[0045] 実施例8

1%HPMC水溶液を、1,800mL/minにて第一の管(内径8mm、シリコンゴム製、30m)内に送液した。次に、参考例1にて得られた化合物Aの結晶性物質(200g)およびHPMC(40g)をDMSO(1,120mL)中に溶解させたDMSO溶液を用意し、このDMSO溶液を、180mL/minにて第二の管(内径2.5mm、ステンレス製)内に送液した。そして、第一の管に第二の管が接続された注入部において、DMSO溶

液を、1%HPMC水溶液の流束中に注入し、1, 800mL/minにて流れる混合液とした。次に、第二の管の末端において排出される混合液を、遠心型固液分離器(コクサン製、H-110型)内に導入し、混合液中の固形物を分取(1500rpm、15分間)した。さらに遠心型固液分離機内に1%HPMC水溶液(15L)を分割注入し、再度、上記固形物について遠心分離した。得られた固形物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、HPMCと化合物Aとの共沈物(213.74g、含量:83.6%、溶解度:14.9 μ g/mL)を得た。

[0046] 試験例1:溶解性試験

実施例7にて得られた共沈物および参考例1または2にて得られた化合物Aの結晶性物質について、水を試験液として溶解性試験を行った。上記の各試料について、化合物Aとして約100mgに相当する量を用意し、水(37°C)500mL中に加え、パドルを用いて200rpmにて攪拌した。試験液から経時的に試料を採取し、メンブランフィルター(サンプレップLCR13-LG、ミリポア製)にて濾過し、濾液中の化合物Aの濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて分析した。

試験例1に用いたHPLCの測定条件は下記の通りである。

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:246nm)

カラム:内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用

カラム温度:40°C付近の一定温度

移動相:メタノール/水混液(55:45)

流速:1mL/min

[0047] 結果は、図1に示される通りであった。実施例7で得られた共沈物は、少なくとも試験開始から30分以降において、14 μ g/mL以上の濃度を示した。一方、参考例1および2の化合物Aの結晶性物質の溶解濃度は、いずれも3 μ g/mL以下であった。

なお、試験液として、メチルセルロースまたはHPMC水溶液(例えば、0.5%水溶液)を用いても、参考例1および2の化合物Aの結晶性物質の溶解度は、いずれも上記の値とほとんど変わらないことを別途確認した。

[0048] 試験例2:熱分析(DSC)

実施例7にて得られた共沈物および参考例1または2にて得られた化合物Aの結晶

性物質について、熱分析(DSC)装置により評価した。その測定条件は下記の通りである。

装置: DSC7(PERKIN ELMER製)

測定条件: 試料; 3〜5mg、パン; アルミニウム製開放パン、窒素雰囲気下、ガス流速; 50mL/min、昇温速度; 5°C/min、測定温度範囲; 75〜250°C

- [0049] 結果は、図2、3および4に示される通りであった。実施例7にて得られた共沈物(図2)は、120〜180°Cの範囲にて幅の広い発熱ピークを示し、220〜230°Cの範囲で鋭い吸熱ピークをそれぞれ示した。参考例1の化合物Aの結晶性物質(図3)においては240°C付近に一つの吸熱ピークを示した。参考例2の化合物Aの結晶性物質(図4)においては190°C付近及び225°C付近に二つの吸熱ピークをそれぞれ示した。そして、参考例1の化合物Aの結晶性物質(図3)および参考例2の化合物Aの結晶性物質(図4)は、いずれもDSCチャートにおいて発熱ピークを示すことはなかった。このように、発熱ピークを示す点において、実施例7にて得られた共沈物は、参考例1および参考例2の化合物Aの結晶性物質と異なっていた。なお、実施例7の共沈物が示す吸熱ピークの温度および単位質量あたりの熱量は、参考例2の化合物Aの結晶性物質が示す225°C付近の吸熱ピークのそれらと酷似していた。

[0050] 試験例3: 粉末X線回折

実施例7にて得られた共沈物および参考例1または2の化合物Aの結晶性物質を粉末X線回折装置により評価した。その測定条件は以下の通りであった。

装置: RINT2200(理学電機(株)製)

測定条件: X線; CuK α 、管電圧; 40 kV、管電流; 20 mA、単色化; グラファイトモノクロメータ、スキャンスピード; 4°/min、スキャンステップ; 0.02°、走査軸; 2 θ / θ 、発散スリット; 1°、散乱スリット; 1°、受光スリット; 0.30 mm、走査範囲; 2 θ = 3〜40°

- [0051] 結果は、図5に示される通りであった。実施例7で得られた共沈物は、いずれも固有の回折角(2 θ) 4.6、10.5、26.0° 付近に幅の広い回折ピークを示し、ハローパターンを示さなかった。一方、参考例1または2の化合物Aの結晶性物質は、それぞれ固有の回折角に強く鋭い回折ピークを示した。

[0052] 試験例4：吸収性試験

化合物Aは生体内に吸収されると、その生理活性を発現する本体である7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(以下、「化合物B」という)に変換される。この化合物Bを指標として、以下の試験を行った。

[0053] 実施例7にて得られた共沈物または参考例1の化合物Aの結晶性物質を、1%HPMC水溶液を用いて懸濁液とした。この懸濁液を、1晩絶食させたカニクイザル(n=4)に経口投与(実施例7; 25mg/kg、参考例1; 5mg/kg)し、化合物Bの血漿中濃度推移および血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)を比較することにより、試料間の吸収性の差を評価した。採取した血液中の化合物Bの血漿中薬物濃度は、下記の方法により定量した。

<血液前処理> 伏在静脈から採取した血液(1mL)をヘパリン存在下遠心分離(4℃、約1600×g、10分間)して血漿を得た。得られた血漿(100 μL)に内部標準物質((7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン ナトリウム塩)を含有するメタノール(100ng/mL、100 μL)を添加・攪拌し、遠心分離(4℃、8200×g、5分間)した。得られた上清を遠心減圧濃縮乾固させ、残渣にHPLC移動相(150 μL)を加えて再溶解させ、これをHPLC試料とした。

[0054] 試験例4に用いたHPLCの測定条件は以下の通りである。

HPLCポンプ: 600E(日本ウォーターズ)

オートサンプラー: 717plus(日本ウォーターズ)

検出器: RF-10AXL(島津製作所)

蛍光検出波長: Ex 270nm, Em 466nm

カラム: Cosmosil 5C18-AR-II(4.6×150 mm, ナカライテスク)

ガードカラム: Cosmosil 5C18-AR(4.6×10mm, ナカライテスク)

カラム温度: 35℃

移動相: 10mmol/L リン酸緩衝液(pH7.0):メタノール(4:1)

流量: 0.8 mL/分

注入量: 20 μL

[0055] 結果は、図6に示される通りであった。図6において、実施例7の化合物Bの血漿中濃度は、比較の簡便性を考慮し、参考例1の化合物Aの結晶性物質の投与量に換算(normalize)して表示した。実施例7についての化合物Bの血漿中濃度は、参考例1と比較して有意に高かった。また、これらの血漿中濃度推移から求められるAUCについて、参考例1は $170 \pm 59 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ であり、実施例7は $894 \pm 341 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ であった。ここで、実施例7のAUCは、化合物Bの血漿中濃度と同様に、参考例1の化合物Aの結晶性物質の投与量に換算(normalize)したものである。実施例7のAUCは、参考例1のAUCの約5倍大きな値を示した。

請求の範囲

- [1] 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンと水溶性高分子との、共沈物。
- [2] 粉末X線回折パターンにおいて、回折角(2θ): 4. 6、10. 5および26. 0° 付近に幅の広いピークを示す、請求項1記載の共沈物。
- [3] 示差走査熱量計による熱分析において、120-180°Cの範囲において幅の広い発熱ピークを示し、220-230°Cの範囲において鋭い吸熱ピークを示す、請求項1または2記載の共沈物。
- [4] 37°Cの水において、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンの濃度として14-20 μ g/mLの溶解度を示すものである、請求項1-3いずれか一項に記載の共沈物。
- [5] 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンと前記水溶性高分子との混合比率が、重量比として1:0. 05-1:1の範囲である、請求項1-4いずれか一項に記載の共沈物。
- [6] 前記水溶性高分子がセルロース系水溶性高分子である、請求項1-5のいずれか一項に記載の共沈物。
- [7] 前記水溶性高分子が、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項6に記載の共沈物。
- [8] 請求項1-7のいずれか一項に記載の共沈物と、医薬上許容される担体とを含んでなる、経口投与用医薬組成物。
- [9] 医薬原末として用いられる、請求項1-7のいずれか一項に記載の共沈物。
- [10] 請求項1-7のいずれか一項に記載の共沈物を含んでなる、抗アレルギー薬。
- [11] 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンを含んでなる水溶性有機溶媒溶液と、水を主成分とする液媒体とを混合して混合液とし、該混合

液中に前記共沈物を生じさせ、

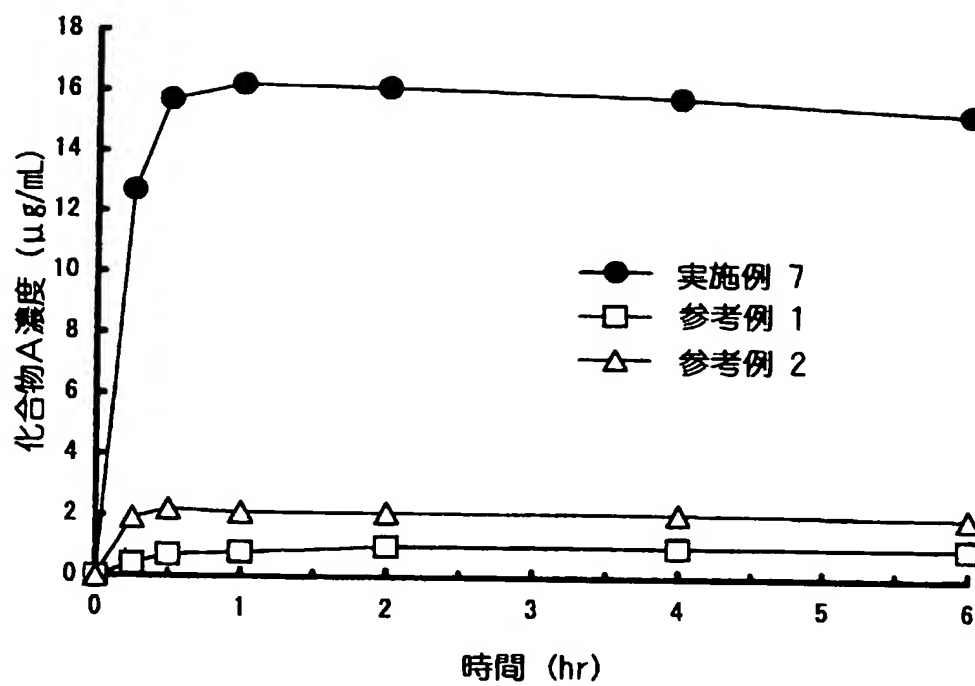
前記混合液から共沈物を単離すること

を含んでなり、

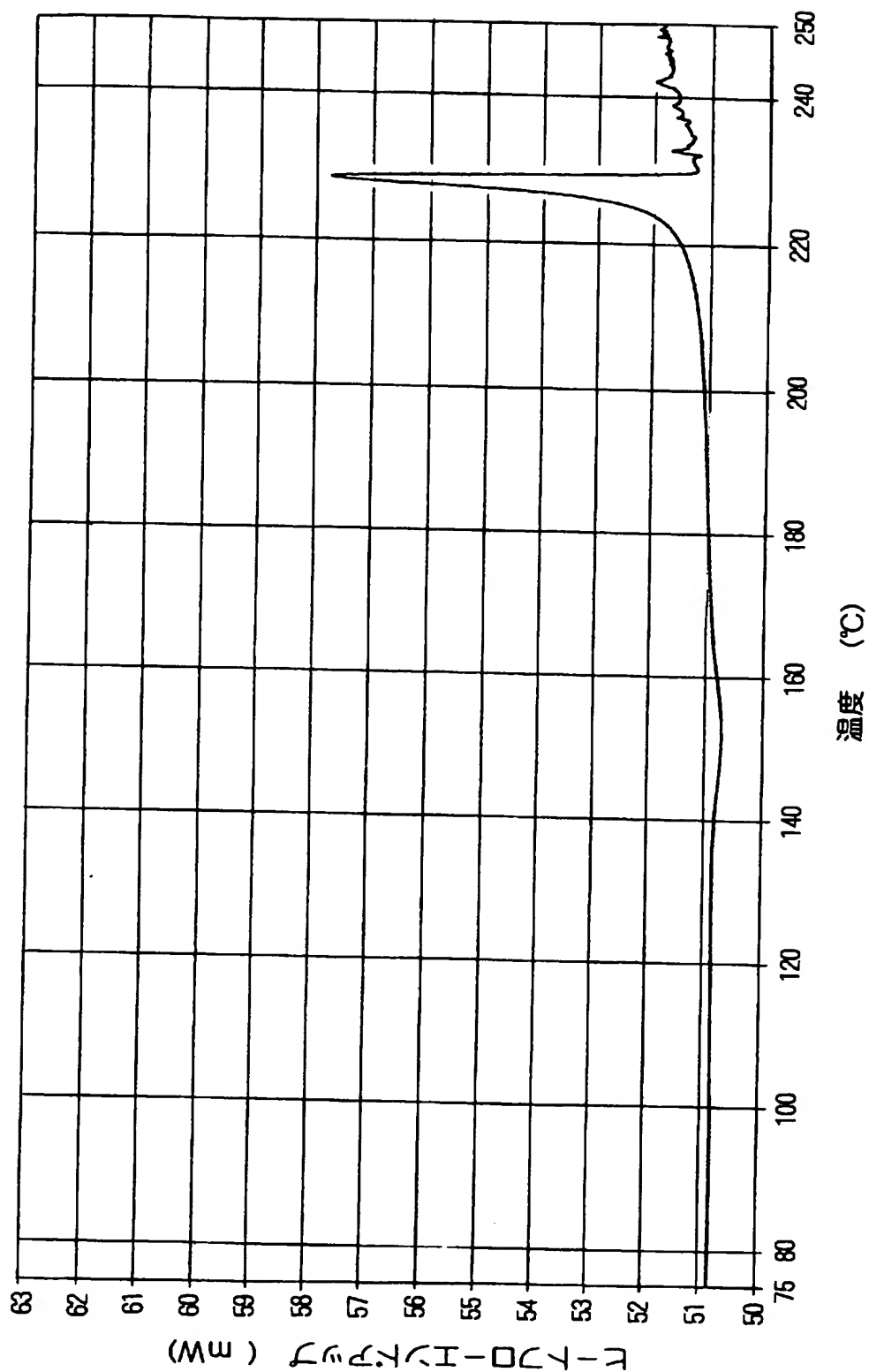
ここで、前記水溶性有機溶媒溶液および／または前記液媒体が水溶性高分子を含んでなる、請求項1〜7いずれか一項に記載の共沈物の製造方法。

- [12] 前記水溶性有機溶媒が、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、またはN-メチル-2-ピロリドンである、請求項11項に記載の共沈物の製造方法。
- [13] 医薬組成物の製造のための、請求項1〜7のいずれか一項に記載の共沈物の使用。
- [14] 抗アレルギー薬の製造のための、請求項1〜7のいずれか一項に記載の共沈物の使用。
- [15] 請求項1〜7のいずれか一項に記載の共沈物をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法。

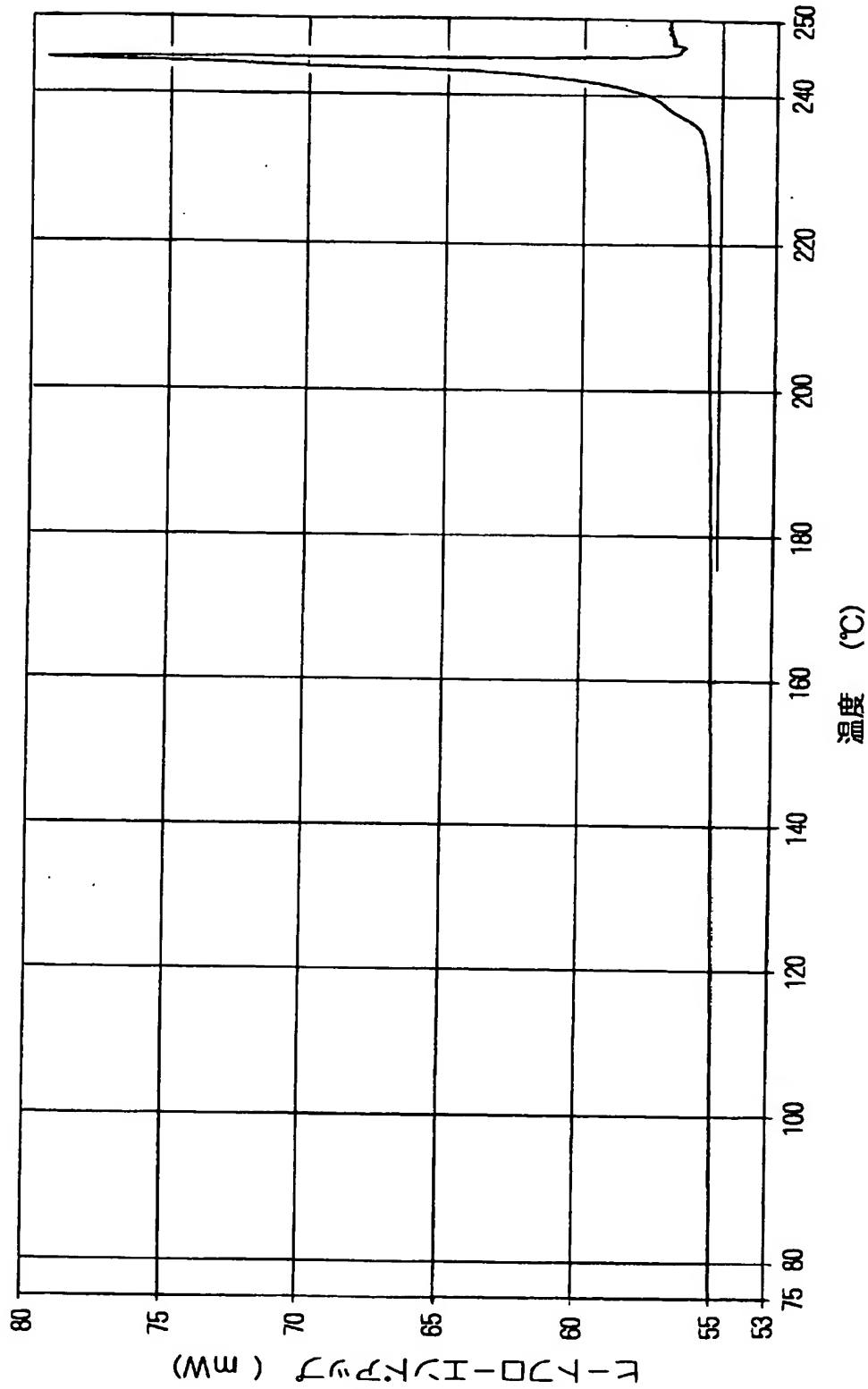
[図1]



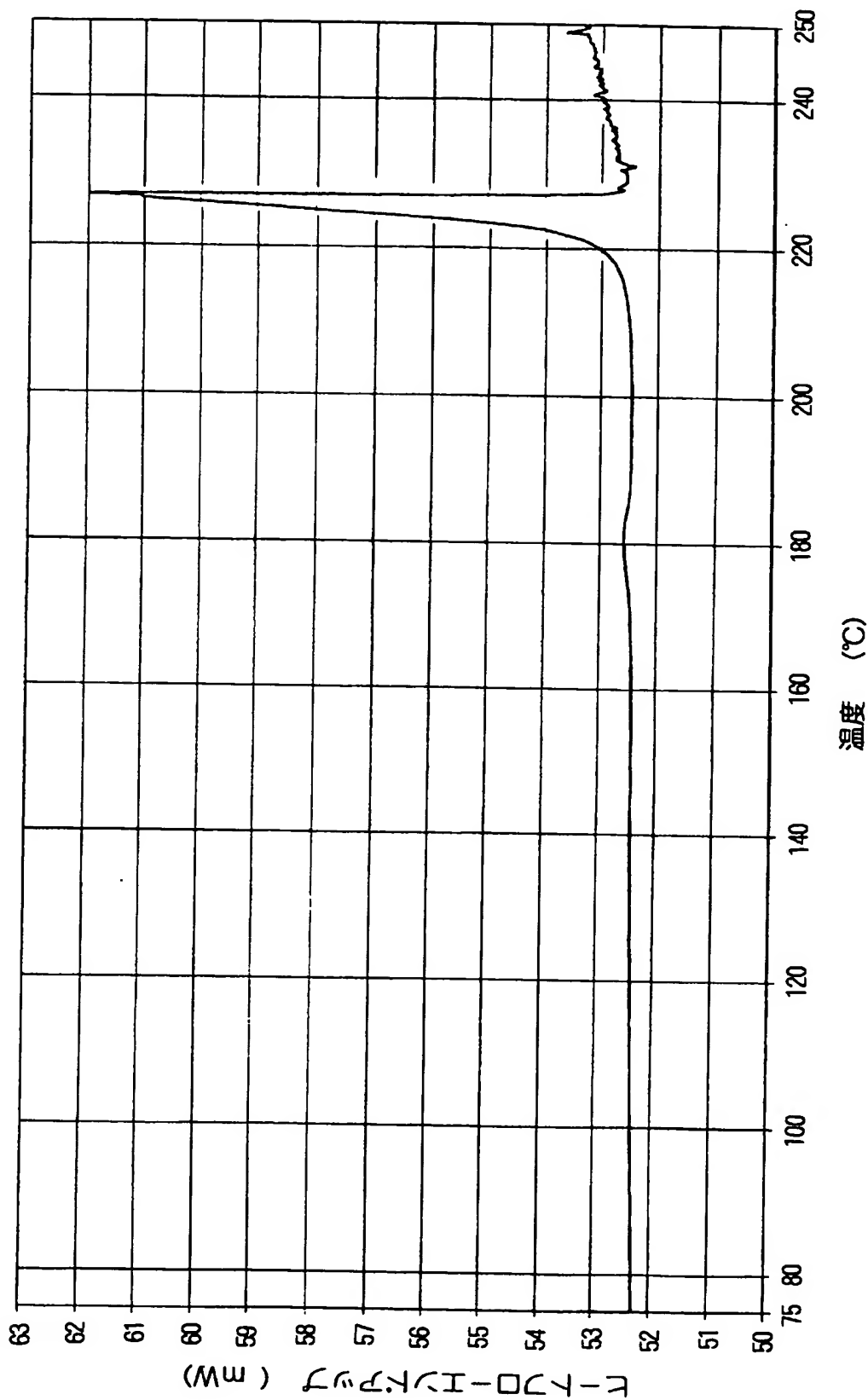
[図2]



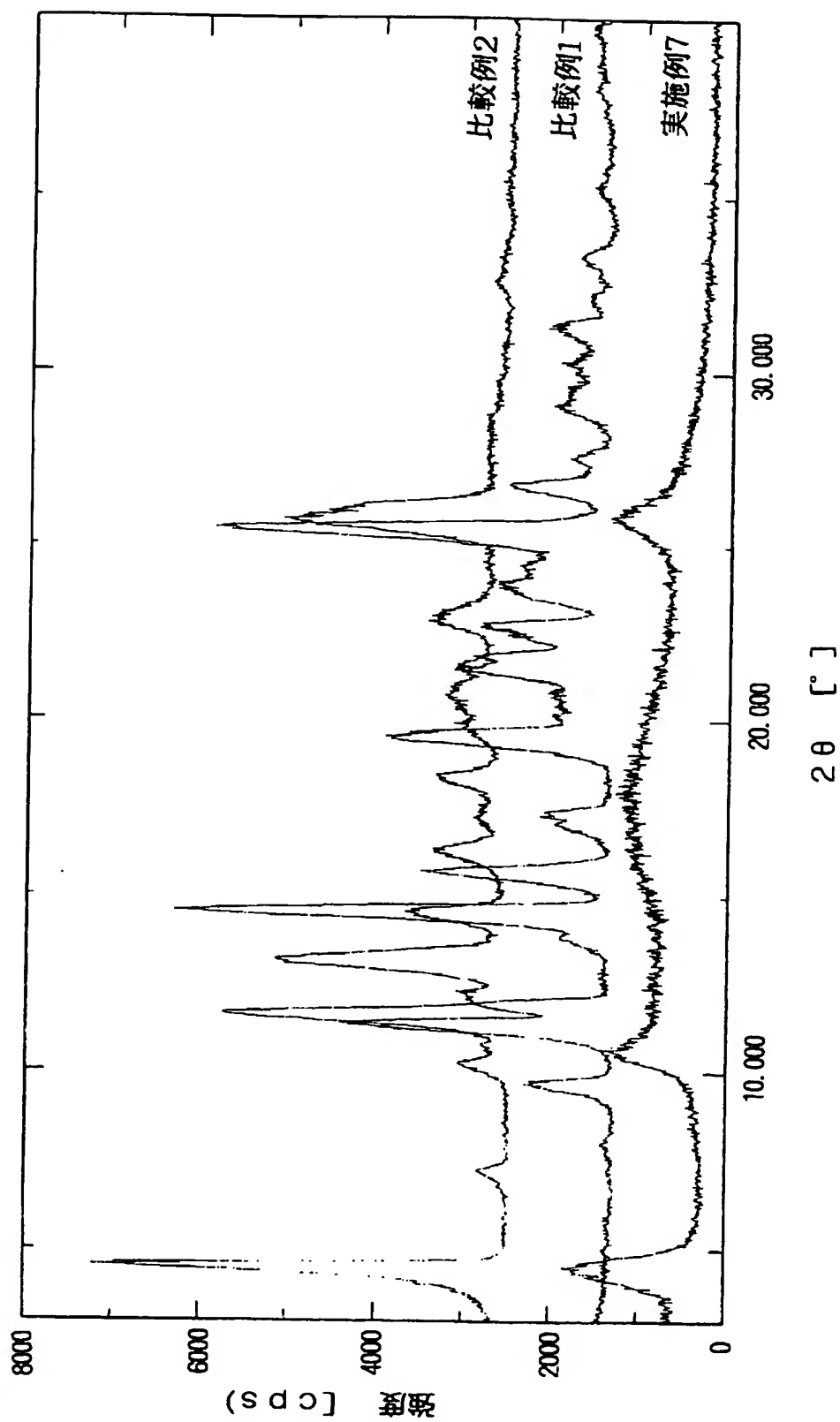
[図3]



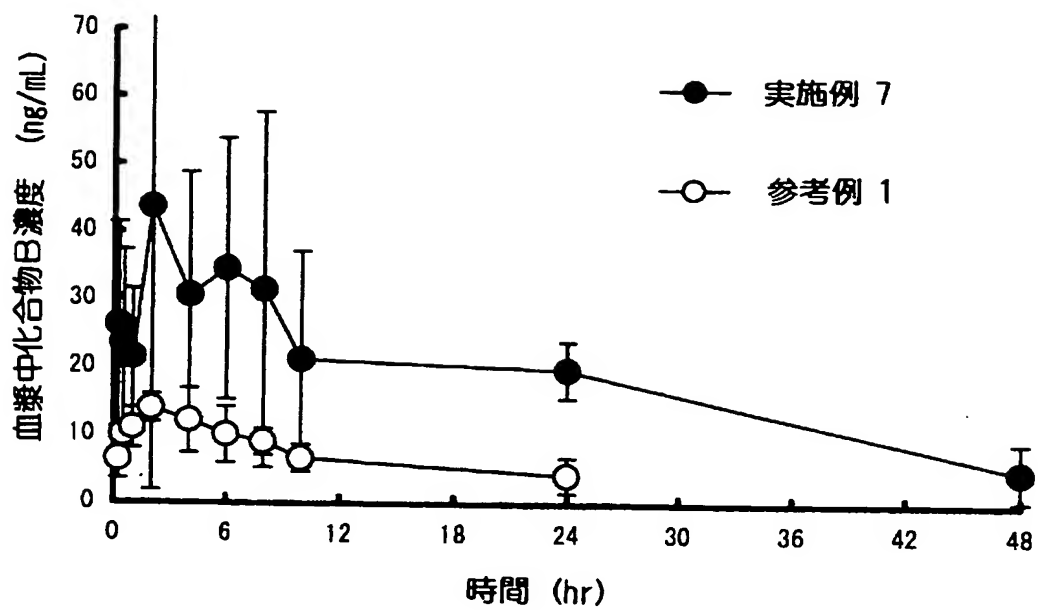
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C08L101/14, C08K5/34, C08L1/08, C07D487/04, A61K31/5517, A61K47/38, A61K47/48, A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C08L101/14, C08K5/34-5/357, C08L1/08-1/32, C07D487/04, A61K31/5517, A61K47/38, A61K47/48, A61P37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/016770 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 08 April, 1999 (08.04.99), Claims & EP 1026167 A1	1-14
Y	JP 08-301789 A (Bayer AG.), 19 November, 1996 (19.11.96), Claims & EP 0740934 A1	1-14
Y	WO 99/055774 A1 (EASTMAN CHEMICAL CO.), 04 November, 1999 (04.11.99), Claims & EP 1073693 A & JP 2003-526694 A	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 September, 2004 (15.09.04)

Date of mailing of the international search report
28 September, 2004 (28.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008727

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 3413406 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 28 March, 2003 (28.03.03), Claims & EP 1051978 A1 & WO 99/034832 A1	1-14
Y	WO 96/038131 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 05 December, 1996 (05.12.96), Claims & EP 0828479 A & US 5985326 A1	1-14
P,A	WO 03/055886 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 10 July, 2003 (10.07.03), Claims & WO 03/055885 A1	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008727

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 15 is relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C08L101/14, C08K 5/34, C08L 1/08, C07D487/04, A61K 31/5517, A61K 47/38, A61K 47/48, A61P 37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C08L101/14, C08K 5/34-5/357, C08L 1/08-1/32, C07D487/04, A61K 31/5517, A61K 47/38, A61K 47/48, A61P 37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/016770 A1 (明治製菓株式会社) 1999. 04. 08 特許請求の範囲 & EP 1026167 A1	1-14
Y	JP 08-301789 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1996. 11. 19 特許請求の範囲 & EP 074 0934 A1	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 09. 2004

国際調査報告の発送日

28. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中川 淳子

4 J

2940

電話番号 03-3581-1101 内線 3455

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/055774 A1 (EASTMAN CHEMICAL COMPANY) 1999. 11. 04 特許請求の範囲 & EP 1073693 A & JP 2003-52669 4 A	1-14
Y	JP 3413406 A (明治製菓株式会社) 2003. 03. 28 特許請求の範囲 & EP 1051978 A1 & WO 99/034832 A1	1-14
Y	WO 96/038131 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 1996. 12. 05 特許請求の範囲 & EP 0828479 A & US 5985326 A1	1-14
PA	WO 03/055886 A1 (明治製菓株式会社) 2003. 07. 10 特許請求の範囲 & WO 03/055885 A1	1-14

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲15に記載された発明は、人の身体の治療による処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。